Aus dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionsmedizin
- Medizinische Einrichtung der Universität Düsseldorf -
Direktor: Prof. Dr. H. Brüster

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS AUFTRETEN DER SERUMHEPATITIS-B NACH BLUTTRANSFUSIONEN BEI OPERATIONEN MIT HILFE DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernd W. Staudacher

1981

Aus dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionsmedizin
- Medizinische Einrichtung der Universität Düsseldorf -
Direktor: Prof. Dr. H. Brüster

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS AUFTRETEN DER SERUMHEPATITIS-B NACH BLUTTRANSFUSIONEN BEI OPERATIONEN MIT HILFE DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernd W. Staudacher

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Brüster
Korreferent
gez.: Prof. Dr. Schulte

EINLEITUNG

Die Übertragung der Serumhepatitis-B (Hepatitis B, Australia-Antigen positive Hepatitis, Hepatitisoberflächenantigen positive Hepatitis) gilt heutzutage noch als großes Problem in Zusammenhang mit Transfusionen von Blut bzw. Blutbestandteilen. Der Durchschnitt der Infektionshäufigkeit liegt zur Zeit bei 3-15% in der Bundesrepublik Deutschland und vergleichbaren Ländern (1).

Der erstmalige Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HB_sAG) im Serum eines an Hepatitis Erkrankten bei gleichzeitigem Transaminasenanstieg ist beweisend für eine Serumhepatitis (2,3,4,5). Ob eine Hepatitis-B ohne nachweisbare Antigenämie vorkommt, wird zur Zeit von mehreren Autoren diskutiert (6). Zur Erfassung dieses Antigens sowie des vom Patienten gebildeten Antikörpers (anti-HB_s) gilt der Radioimmunoassay (RIA) als eine der empfindlichsten Methoden (7,8,9,10,11).

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich nach Einführung eines Radioimmunoassays zur Erfassung des Hepatitis-B-Oberflächenantigens verbunden mit einer sorgfältigen Spenderüberwachung im Institut für Blutgerinnung und Transfusionsmedizin der Universitätskliniken Düsseldorf diese Infektionshäufigkeit gesenkt hat.

HISTORISCHER ÜBERBLICK

In dem von taoistischen Ärzten verfaßten altchinesischen Medizin-Werk HOANG TI : NEI KING (12) aus der historischen Epoche der "Kämpfenden Staaten" (480 - 221 v. Chr.) und in der frühen HAN-Zeit (200 v. Chr. bis 9 n. Chr.) finden wir im Gespräch zwischen Kaiser HOANG TI und seinem Leibarzt KI PA folgende Beschreibung der Gelbsucht: "Wenn der Patient Schmerzen im ganzen Körper spürt, wenn seine Haut gelb wird, wenn er zusätzlich gelbliche Fingernägel hat, ist er sicher an Gelbsucht erkrankt. Bei dieser Erkrankung ist er sehr müde und hat großes Schlafbedürfnis. Die Farbe seines Urins ist gelblich-rot bis braun, sein Puls fühlt sich klein und rauh an, er hat keinen Appetit."
Beschreibungen der Gelbsucht kann man auch schon im jüdischen Talmud aus dem 5. vorchristlichen Jahrhundert finden.

Der erste Hinweis auf eine infektiöse Natur der Gelbsucht stammt aus dem 8. Jahrhundert nach Christi aus einem Brief von Papst Zacharias, der dem Erzbischof von Mainz vorschlägt, Patienten mit Gelbsucht zu isolieren. HERLITZ beschrieb 1791 das Auftreten einer Gelbsuchtepidemie unter der Zivilbevölkerung in Göttingen, und 1764 berichtete MONRO (13) vom Auftreten von Gelbsucht bei in Deutschland stationierten Truppen von Januar 1761 bis März 1763.

Während des amerikanischen Bürgerkrieges 1861 - 1865 traten 71.691 Fälle von Gelbsucht auf. Zur Zeit der Belagerung von Paris 1870 im franz.-preuß. Krieg wurden die Truppen und die Zivilbevölkerung von einer Erkrankung heimgesucht, die von den Franzosen als jaunisse des camps und von den Deutschen als Soldatengelbfieber bezeichnet wurde. Eine hohe Erkrankungsrate gab es bei den Soldaten im japan.-russischen Krieg (1904 - 1905), im 1. Weltkrieg besonders unter den Truppen im mittleren Osten. Im II. Weltkrieg erkrankten mehr als 5 Millionen Soldaten und Zivilisten an Gelbsucht (GUTZEIT) (14). Auch aus beiden arabisch-israelischen Kriegen 1956 und 1967, dem Korea- und Vietnamkrieg wurde von großen Gelbsuchtepidemien berichtet.

1890 wurde von FLINDT (15) in Erwägung gezogen, daß die sog. katarrhalische Gelbsucht nicht aufgrund von mechanischer Obstruktion entstehe, sondern daß es sich um eine generalisierte Entzündung handele.

die das Leberparenchym auf dem Blutweg erreiche und zu einer akuten oder subakuten Lebernekrose führe. Gleiche Beobachtungen wurden 1918 von MARTIN (16) gemacht. Es wurden dabei Leberzellnekrosen gefunden, und die Gelbsucht wurde als Folge einer Leberentzündung angesehen. Von MC DONALD (17) wurde 1918 ein Virus für die infektiöse Gelbsucht angenommen. Durch Studien an Freiwilligen während des II. Weltkrieges konnte die virale Ätiologie der infektiösen Hepatitis bestätigt werden.

1885 berichtete LURMAN erstmals vom Auftreten einer Epidemie an Hepatitis bei Hafenarbeitern in Bremen 1883 nach Impfung gegen Pocken mit humanem Impfstoff. Von 1.289 geimpften Patienten erkrankten 191 an Gelbsucht nach einigen Wochen bis 6 Monaten. Jedoch trat bei mehreren hundert Arbeitern, die bei einer späteren Impfaktion mit dem gleichen Impfstoff behandelt wurden, keine Hepatitis auf (18).

Die Einführung großer Spritzen und mehrmals zu verwendender Kanülen um 1909 bei der Salvarsantherapie in Kliniken für Geschlechtskrankheiten führte zum plötzlichen Auftreten zahlreicher Gelbsuchtfälle. 1917 kam es zum Auftreten von Gelbsucht mit 15 Toten in der Abteilung der Geschlechtskrankheiten des CHERYHINGTON MILITARY HOSPITAL CAMBRIDGE.

1930 wurde von MURRAY (19) berichtet, daß von 118 Soldaten nach Acriflavininjektion zur Behandlung der Gonorrhoe 11% nach 60 - 126 Tagen an Gelbsucht erkrankten.

RUGE (20) berichtete 1932 über das Auftreten von 700 Gelbsuchtfällen bei 2.459 mit Arsenik behandelten Matrosen der deutschen Marine zwischen 1919 und 1929. Diese Erkrankungen nach antisyphilitischer Behandlung wurde auf das Arsenik zurückgeführt. 1937 beschrieb SOFFER (21) das Auftreten von Gelbsucht bei Patienten nach Syphilisbehandlung. Er gab die Toxizität von Wismut als Ursache der Gelbsucht an.

Von 1941 bis 1942 stieg die Gelbsuchtrate nach antisyphilitischer Behandlung von 4,2 auf 16,5% an (BIGGER) (22).

1926 berichteten FLAUM, MALMROS und PERSON von Erkrankungen in einer Diabetesklinik (23). DROLLER (24) konnte 1945 zeigen, daß das Auftreten von

Hepatitisfällen unter Diabetespatienten auf das Benutzen einer gemeinsamen Spritze zur Blutentnahme zurückzuführen war. HARTFALL, GARLAND und GOLDIE (25) berichteten 1937 über Gelbsuchtfälle bei 85 von 900 Patienten, die mit Goldinjektionen gegen rheumatoide Arthritis behandelt wurden.

Erst 1943 wurde durch MAC CULLUM (26) die Theorie aufgestellt, daß die Gelbsucht durch ungenügende Sterilisation von Spritzen herbeigeführt wird.

1938 schrieben MAC NALTY und PROPERT (27) über das Auftreten von Gelbsucht bei Kindern nach Impfung mit Rekonvalescentenserum nach ca. 60 Tagen.

Der Begriff der homologen Serumhepatitis wurde im Jahre 1943 in einem Memorandum des Gesundheitsministeriums von England eingeführt. Es wurde in diesem Zusammenhang über den Ausbruch von 41 Gelbsuchtfällen mit 8 Toten nach Verabreichung von Rekonvalescentenserum von an Masern Erkrankten berichtet.

Der größte Ausbruch an Serumhepatitis wird aus dem Jahre 1942 beschrieben, als 28.585 amerikanische Soldaten, die mit einem Gelbfieberimpfstoff geimpft worden waren, Gelbsucht bekamen und 62 von ihnen starben.

Über Gelbsucht nach Plasmatransfusion wurde 1943 von MORGAN und WILLIAMSON (28), nach Vollbluttransfusion von BEESON (29) und anderen im selben Jahr, nach Transfusion von Mumpsrekonvalescentenserum 1944 von BEESON, CHESNEY und MC FARLAN (30) berichtet.

Die virale Ätiologie der Hepatitis konnte durch experimentelle Übertragung auf Menschen während des II. Weltkrieges 1942 von VOEGHT (31) in Deutschland und 1943 von CAMERON (32) in Palästina bestätigt werden.

Wesentliche Erkenntnisse über den Infektionsweg der Hepatitis erbrachten die Studien an der Willowbrook State School, New York, einer Einrichtung für geistig behinderte Kinder.
Seit 1956 wurden 1.153 Fälle von Virushepatitis mit Gelbsucht beobachtet. Die meisten der neu hinzugekommenen Kinder erkrankten innerhalb von 12 Monaten an der Gelbsucht. Bei ca. 250 Kindern wurde experimentell eine Hepatitis induziert. Durch diese Studien in Willowbrook konnte gezeigt werden,

daß es zwei epidemiologisch, klinisch und immunologisch verschiedene Typen der infektiösen Hepatitis gibt.
Die eine wurde hervorgerufen durch das MS-1 Serum und war gekennzeichnet durch eine kurze Inkubationszeit bei hoher Infektiösität durch natürlichen Kontakt, im Gegensatz zu Typ 2, induziert durch das MS-2 Serum, mit langer Inkubationszeit und geringer Infektiösität durch natürlichen Kontakt, bei hoher Infektionsrate nach percutaner Verabreichung.
Die durch MS-1 Serum hervorgerufene Hepatitis wurde als Hepatitis A, die nach MS-2 Seruminfektion hervorgerufene Erkrankung als Hepatitis B bezeichnet.
Dies entsprach der Einteilung, die schon 1947 von MAC CALLUM vorgeschlagen und 1973 von der WHO empfohlen wurde.
Es wurde ebenfalls gezeigt, daß eine homologe Immunität bei MS-1 Infektionen besteht, jedoch keine Kreuzimmunität zu MS-2 Seren, weshalb 5,5% aller 1.153 an Hepatitis erkrankten Kinder nach Erstinfektion oft schon innerhalb eines Jahres eine nochmalige Leberentzündung durchmachten (33).

Von STOKES (34), NEEFE, NORRIS, REINHOLD, MITCHELL, HOWELL (35) und MURRAY, RATTNER, LEONE, OLIPHANT (36) wurde berichtet, daß das infektiöse Agens mindestens über 5 Jahre im Blut sog. carrier nachzuweisen ist, und ZUCKERMANN und TAYLOR (37) beschrieben 1969 eine Persistenz des Hepatitis-B-Antigens über 20 Jahre. Es wird geschätzt, daß es heutzutage ca. 112 Millionen Träger des HB_s-Antigens in der Welt gibt.

Mit der Entwicklung empfindlicher serologischer und elektronenmikroskopischer Techniken konnte eine Vielzahl an Viren von Patienten isoliert werden, die an Hepatitis erkrankt waren. Einige von ihnen wurden identifiziert und klassifiziert, andere nicht (ESSEN und LEMBKE (38), HENLE (39), RIGHTSEL (40), DAVIS (41), HATCH und SIEM (42). Aber erst durch die Entdeckung des Australia Antigens (Hepatitis-B-Antigens) kam es zu einem spezifischem und reproduzierbarem Test zur Diagnose der Hepatitis-B.

BLUMBERG entdeckte 1964 ein neues Antigen im Serum eines australischen Ureinwohners, das zunächst den Namen Australia Antigen erhielt (43). Dieses Antigen wurde gehäuft gefunden bei Patienten mit akuter Leukämie (BLUMBERG) (43), weshalb angenommen wurde, daß es in Beziehung zu einem Virus stand,

welches als Ursache der Leukämie postuliert wurde. Man vermutete, daß dieses Antigen als autosomal rezessives Merkmal vererbt wurde, und daß Patienten mit hohem Leukämierisiko (Patienten mit Down-Syndrom) ein gehäuftes Auftreten dieses Antigens haben (BLUMBERG, SUTNICK) (45).

1966 wurde bei einem von Blumbergs Patienten mit Trisomie 21 eine Hepatitis diagnostiziert bei gleichzeitigem Nachweis des Australia Antigens. Dieser Patient war bei vorhergehenden Untersuchungen Australia Antigen negativ. Im gleichen Jahr entwickelte eine Laborantin Blumbergs eine Australia Antigen positive Hepatitis (46).

Daraufhin wurden Seren von Patienten mit Virushepatitis auf dieses Antigen hin untersucht, und es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Antigen und der Serumhepatitis.
1968 konnte PRINCE (5) den ursächlichen Zusammenhang zwischen Hepatitis B und diesem Antigen (Hepatitis-B-Antigen) aufzeigen. Damit begann eine neue Ära in der Erforschung der Hepatitis.

Bei elektronenmikroskopischer Untersuchung des Hepatitis-B-Antigens wurden 3 morphologisch heterogene virusähnliche Partikel gefunden: Kleine sphärische Partikel von 20 nm Durchmesser, tubuläre Formen verschiedener Länge und große, 42 nm im Durchmesser betragende sphärische Gebilde mit einem 28 nm dicken Kern (core), einer 2 nm dicken Schale und einem äußeren 7 nm messenden Mantel (surface). Letztere werden als DANE-Partikel bezeichnet und wurden erstmals 1966 von HARRIS (47) beschrieben, der sie im Plasma von Patienten mit Leukämie und Lymphosarkom entdeckte (64).

An der Oberfläche der DANE-Partikel befindet sich das HB_sAG (s = surface), im Kern (core) das HB_cAG. Beide Antigene führen im Organismus zur Bildung der entsprechenden Antikörper anti-HB_s und anti-HB_c (ALMEIDA) (48).

Vier prinzipiell verschiedene Phänotypen des HB_sAG konnten beschrieben werden (adw, adr, ayw, ayr), wobei unter diesen noch 8 komplexe Subdeterminanten bestehen. Die Nomenklatur wurde auf einem workshop im April 1975 in Paris aufgestellt. Da diese Subtypen regional verschieden gehäuft auftreten, eignen sie sich zum Nachweis von Infektionsketten.

Es konnte weiterhin das sog. e-Antigen im Serum gefunden werden, welches HB_sAG enthielt (49). Antikörper gegen dieses Antigen kann auch in Seren gesunder HB_sAG carrier nachgewiesen werden. Auch tritt das e-Antigen gehäuft bei Patienten mit chronischer Hepatitis und Zirrhose bei persistierender HB_s-Antigenämie auf. Diesem Antigen scheint somit eine prognostische Bedeutung im Hinblick auf die Entwicklung zu einer chronischen Hepatitis zuzukommen.

Von FEINSTONE (50) wurden in den USA Patienten mit Hepatitis B-negativer Posttransfusionshepatitis auf Anzeichen einer Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus untersucht, wobei keine Serokonversionen nachgewiesen werden konnten. Bei Ausschluß von Infektionen mit dem Cytomegalievirus oder Epstein-Barr-Virus wurde ein neuer Term geprägt: NON-A, NON-B-Hepatitis.

Nach ALTER et al. (51) sind 90% aller Posttransfusionshepatitiden nach Transfusion von HB_sAG negativem Blut in diese Gruppe einzuordnen. Für das in diesem Zusammenhang zu sehende infektiose Agens wurde von PRINCE et al. (52) das Virus C postuliert, welches Ursache bei 71% von Hepatitisfällen nach Bluttransfusionen einer serologischen Studie in New York war. Die klinischen und epidemiologischen Daten schlossen eine Hepatitis A bzw. Hepatitis B aus.

PATIENTEN UND METHODIK

Die Untersuchung erfolgte an Patienten, die in den Jahren 1975 und 1976 mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf operiert wurden und denen im Durchschnitt mehr als 5000 ml Vollblut transfundiert wurden (Abb. 1).

Es wurden insgesamt 425 Patienten und deren Hausärzte angeschrieben mit der Bitte um Beantwortung einiger anamnestischer Fragen und um Übersendung von Heparinblut. Es antworteten uns 342 (80,4%) Patienten, von denen 333 Blutproben ausgewertet werden konnten.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminasen (GPT) mit Hilfe des LKB Reaction Rate Analyser 8600 und des LKB Calculator der Firma LKB-WALLAC, Schweden.
   Als Testreagenz wurde gebraucht:
   GPT optimiert Nr. 15752 der Firma BOEHRINGER.

2. Bestimmung des HB_sAG mit dem AUSRIA II 125 der Firma ABBOTT, Chicago.

3. Bestimmung des Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Antikörpers (anti-HB_s) mit dem AUSAB der Firma ABBOTT, Chicago.

I. Arbeitsbeschreibung der SGPT-Bestimmung

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) katalysiert die Übertragung der NH_2-Gruppe von Glutamat auf Pyruvat nach folgender Gleichung:

$$\text{Alpha-Ketoglutarat} + \text{L-Alanin} \xrightarrow{\text{GPT}} \text{Glutamat} + \text{Pyruvat}$$

Zur quantitativen GPT-Bestimmung läßt man das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und L-Alanin einwirken. Das entstehende Pyruvat wird enzymatisch in Gegenwart von $NADH_2$ durch Lactat-Dehydrogenase zu Lactat umgesetzt.

$$\text{Pyruvat} + NADH_2 \rightleftharpoons \text{Lactat} + NAD$$

Die Geschwindigkeit des $NADH_2$-Verbrauchs kann durch die Extinktionsabnahme im nahen UV-Bereich gemessen werden und ist der GPT-Aktivität direkt proportional.

Arbeitsgeräte:
- Dilutor LKB
- LKB Reaction rate analyser 8600
- LKB Calculator
- Extinktionsschreiber
- Rundküvetten der Firma LKB
- Eppendorf-Photometer

Reagenzien:

GPT optimiert Nr. 15752 von Boehringer, Endkonzentration im Test:

- 80 mM Phosphat-Puffer, ph 7,4
- 800 mM L-Alanin
- 0,18 mM NADH, LDH 1,2 U/ml
- 18 mM alpha-Keoglutarat (Startreagenz)

Arbeitsgang:

Die Patientenseren wurden auf Zimmertemperatur erwärmt und 5 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. 200 ul Serum wurden mittels einer Marburgpipette in die Rundküvette gefüllt. Dazu wurden mit Hilfe des Dispensers 1000 ul Reaktionsgemisch hinzugefügt. Nach Einsetzen in den Probentunnel des LKB 8600 wurden die Seren auf 25°C temperiert. Die Zugabe des Startreagenz von 25 ul erfolgte automatisch durch die Gerätepumpe. Danach wurde die Küvette in starke Rotation versetzt und auf diese Weise der Inhalt gemischt. Anschließend wurde die Küvette in den Strahlengang gebracht, der so zentriert war, daß alle Lichtstrahlen durch den Mittelpunkt der Rundküvette gingen und somit eine definierte Schichtlänge vorlag. Nach Ablauf einer Verzögerungsschaltung wurde die Extinktionsabnahme pro Minute gemessen und gleichzeitig auf dem Schreiber graphisch dargestellt. Daraus wurde mit Hilfe des Rechners die entsprechende Enzymaktivität ermittelt und ausgedruckt. Am Anfang und Ende jeder Serie wurden 2 Präzisionskontrollen mitgeführt.

Alle GPT-Werte über 25 U/l wurden auf dem Eppendorf-Photometer nachgemessen.

II. Beschreibung des Radioimmunassays zur Untersuchung auf das HB_sAG

Die Untersuchung auf das HB_sAG erfolgte mit dem AUSRIA II 125 der Firma Abbott Chicago.

Prinzip:

Antikörper gegen das HB_sAG sind an Plastikkügelchen gebunden. Wird Patientenserum hinzugefügt, so kommt es während der Inkubationszeit bei Vorhandensein des HB_sAG im Serum zu einer Bindung an den Antikörper und damit an die Kügelchen. Wird mit ^{125}J markierter Antikörper hinzugefügt, verbindet er sich mit dem an den Kugeln fixiertem HB_sAG und es kommt zu einem Antikörper-Antigen-Antikörper-"Sandwich".

Die Radioaktivität dieser Komplexe wird nun mit Hilfe eines Gammaszintillationszählers gemessen. In gewissen Grenzen ist die Höhe der counts/min. proportional der HB_sAG-Menge.

Materialien:

Ein Testkit besteht aus 4 mm großen Polystyrolkugeln, die mit HB_sAG-Antikörpern vom Meerschweinchen beschichtet sind, negativem menschlichem Kontrollserum, einer positiven Kontrolle mit der Konzentration von 20 ng HB_sAG und einer Lösung mit menschlichen Antikörpern gegen das HB_sAG, die mit ^{125}J markiert sind.

Diese Lösung enthält außerdem 0,5% Rinderserum, 2% Humanserum und 50% Kälberserum und ist mit 0,005 m Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan gepuffert.

Durchführung des Tests:

Das Patientenserum wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und 2 min. bei 3.000 U/min. zentrifugiert. Danach wurden die Kugeln mit 200 ul der zu untersuchenden Serien bei Raumtemperatur 24 Stunden lang inkubiert. Vorhandenes HB_sAG bindet sich in dieser Zeit an die an den Kugeln fixierten Meerschweinchenantikörper.

Nach zehnmaligem Waschen mit Aqua dest. wurden die Kugeln mit 200 ul ^{125}J-markierten Antikörpern 90 Minuten bei 45°C im Schüttelwasserbad inkubiert. Nach erneutem zehnmaligem Waschen wurde die Radioaktivität der Kugeln in Zählröhrchen mit Hilfe eines Gammaszintillationszählers für die Dauer von 300 msec gemessen und die Zahl der counts ausgedruckt. Bei jeder Serie wurden 3 positive Kontrollen mitgeführt. Auf negative Kontrollen konnte in Anlehnung an die Arbeit von Stute (53) verzichtet werden.

III. Beschreibung des RIA zur Untersuchung auf den HB_sAG-Antikörper

Die Untersuchung auf anti-HB_s erfolgte mit dem AUSAB der Firma Abbott Chicago.

Prinzip:

Menschliches HB_sAG ist an 4 mm Polystyrolkugeln gebunden. Wird Patientenserum hinzugefügt, so kommt es während der Inkubationszeit bei Vorhandensein von Antikörpern zu einer Bindung mit dem Antigen und damit den Kugeln. Wird mit ^{125}J markiertes Antigen hinzugefügt, verbindet es sich mit den an den Kugeln fixierten Antikörpern und es kommt zu einem radioaktiven Antigen-Antikörper-Antigen-"Sandwich". Die Radioaktivität dieses Komplexes wird im Szintillationszähler gemessen.

Materialien:

Ein Testkit besteht aus 4 mm großen Polystyrolkugeln, die mit anti-HB_s der Subtypen ad und ay beladen sind, negativem menschlichem Kontrollserum und einer Lösung mit dem menschlichen HB_sAG, welches mit ^{125}J markiert ist.

Diese Lösung enthält außerdem 1% Rinderalbumin, 20% recalzifiziertes normales menschliches Plasma und ist mit 0,01 M Tris (hydrosylmethyl)-aminomethan gepuffert.

Durchführung des Tests:

Das Patientenserum wurde bei Raumtemperatur gemischt und 2 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. Danach wurden die Kugeln mit 200 ul der zu untersuchenden Seren bei Raumtemperatur 24 Stunden inkubiert. Vorhandene Antikörper binden sich in dieser Zeit an das an die Kugeln fixierte Antigen.

In Abweichung von der Originalarbeitsvorschrift wurden nach zehnmaligem Waschen mit Aqua dest. die Kugeln mit 200 ul der Lösung der mit ^{125}J markierten Antigene 90 Minuten bei $45^{\circ}C$ im Wasserbad ohne zu schütteln inkubiert.

Nach erneutem zehnmaligem Waschen wurde die Radioaktivität entsprechend der HB_sAG-Untersuchung gemessen.
Auch hier wurde auf die negativen Kontrollen verzichtet, bei jeder Serie wurden 3 positive Kontrollen mitgeführt.

ERGEBNISSE

I. Blutgruppenverteilung

Die Blutgruppenverteilung aller 333 untersuchten Blute ergab keinen signifikanten Unterschied zur Verteilung bei der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ( ) = Normalverteilung nach PROKOP.

	Prozentangaben	
A	= 46,7	(43,5)
O	= 37,3	(39,0)
B	= 10,5	(12,5)
AB	= 5,5	(5,0)

Bei der Blutgruppenverteilung der anti-HB_s positiven Patienten waren die Ergebnisse folgende: ( ) = Blutgruppenverteilung d. 333 Patienten.

	Prozentangaben	
A	= 52,7	(46,7)
O	= 30,9	(37,3)
B	= 14,5	(10,5)
AB	= 1,9	(5,5)

Somit waren A und B um 12,8% bzw. um 38,5% häufiger vertreten, O und AB um 17,2% bzw. 67,3% weniger vorhanden.

58,9% aller 333 Patienten waren zur Zeit der Untersuchung älter als 40 Jahre, aber 79,8% aller Antikörperträger.
Die Korrelation zwischen Alter und Antikörperhäufigkeit wurde schon von GINSBERG et al. gezeigt (54).

II. Auswertung des RIA

Mit Hilfe des Radioimmunassays wurden 333 Blutproben auf Vorhandensein des Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens und dessen Antikörper untersucht.

Der Durchschnitt aller eindeutig negativen Proben lag bei $\bar{x}$ = 63,4 counts/30 sec., die Standardabweichung betrug s = 15,4 counts/30 sec. Die Grenze zu den positiven Werten lag somit bei $\bar{x}$ + 48 = 125 counts/30 sec. (Abb. 2).

Nach doppelter Kontrolle der positiven Werte waren 4 von 333 entsprechend 1,2% der Patienten HB_sAG-Träger (counts: 1052, 8139, 7744, 6360). Von diesen 4 Australia-Antigen-positiven männlichen Patienten waren alle schon vor der Herzoperation Antigen-positiv, 3 von ihnen (75%) hatten vor dieser Operation schon Bluttransfusionen bekommen (1941, 1963, 1976), einer (25%) auch danach. Beschwerden in Bezug auf eine Hepatitis gab niemand an, so daß man diese 4 Patienten als stumme Antigenträger bezeichnen muß. Anti-HB_s konnten prä und post operationem nicht nachgewiesen werden. Die Transaminasen waren nicht erhöht. Verteilung der Blutkonserven und Blutgruppen dieser Patienten siehe Tabelle 1. Anamnestische Angaben über eine Hepatitis wurden nicht gemacht.

Entsprechend der Untersuchung auf das HB_sAG wurde bei der Suche nach HB_s-Antikörpern vorgegangen.

Der Durchschnitt aller eindeutig negativen Proben lag bei $\bar{x}$ = 78,1 counts/30 sec., die Standardabweichung betrug s = 11,9 counts/30 sec. Die Grenze zu den positiven Werten lag somit bei $\bar{x}$ + 4s = 126 counts/30 sec. (Abb. 2).

Nach doppelter Kontrolle der positiven Werte waren bei 58 von 333 Proben Antikörper (17,4%) vorhanden.
Davon waren 23 (6,9%) schon präoperativ positiv, von 12 (3,6%) lag vor der Operation kein Ergebnis vor. Demnach haben mindestens 6,9% aller 333 Patienten (39,3% der anti-HB_s-positiven Personen) nach Entlassung aus der Chirurgischen Klinik Antikörper gebildet (Serumkonversion).

Anamnestisch gaben 23,3% der Antikörper-positiven Patienten eine Hepatitis an im Gegensatz zu nur 4,7% der Antikörper-negativen. 31% der anti-HB_s-positiven und 24,7% der anti-HB_s-negativen Patienten hatten vor der Operation Bluttransfusionen bekommen.

Die Transaminasenaktivitäten waren bei 8,6% der Antikörper-positiven und bei 6% der Antikörper-negativen Patienten erhöht.

III. Kasuistik (Tabelle)

Eine postoperative Hepatitis gaben 7 Patienten bzw. Hausärzte (2,1%) an.

Erster Fall:

Es handelt sich um einen 55-jährigen Patienten mit der Blutgruppe O Rh positiv. Durch eine Granatsplitterverletzung im Jahre 1945 entwickelte sich ein Aortenaneurysma mit Fistelbildung zwischen den Aortenbogenabgängen und der Vena anonyma, welches eine operative Intervention erforderte.

Bei dem Patienten wurde am 17.2.1975 unter extracorporaler Zirkulation die Fistel in einer Notoperation verschlossen. Im Laufe der Behandlung wurden ca. 1500 ml Frischplasma und ca. 5000 ml Vollblut transfundiert. Darunter befand sich eine HB_sAG-positive Vollblutkonserve, deren Laborergebnisse wegen der kurzfristigen Bereitstellung (Notoperation) erst nach der Transfusion vorlagen.

Nachdem der Patient präoperativ am 7.2.1975 HB_sAG und anti-HB_s-negativ war, wurde postoperativ am 7.3.1975 das HB_sAG mit Hilfe des RIA nachgewiesen. Die SGOT, SGPT und das Gesamtbilirubin lagen am 11.3.1975 sowie bei der Entlassung aus dem Rehabilitationszentrum im Normbereich. Bei einer Kontrolluntersuchung wurde am 27.4.1975 (68 Tage post operationem) eine Serumhepatitis diagnostiziert (Bilirubin 4,2 mg%, SGOT 660 U/l, SGPT 450 U/l, alkalische Phosphatase 400 U/l), worauf der Patient vom 27.4.1975 bis 27.5.1975 stationär behandelt wurde.

Bei dortiger Aufnahme bestand ein Sklerenikterus, die Leber war 2 bis 3 Querfinger vergrößert. HB_sAG wurde nicht nachgewiesen. Bilirubin 5,02 mg%, SGOT 251 U/l, SGPT 484 U/l, CPK 8 U/l, LDH 323 U/l, HBDH 122 U/l, alkalische Phosphatase 436 U/l. Im Urin lag Urobilinogen und Bilirubin vor.

In der Nachuntersuchungszeit zeigten die mehrmals durchgeführten Leberwerte eine allmähliche Rückbildung des pathologischen Befundes, und der Patient konnte am 27.5.1975 entlassen werden. Laborwerte bei Entlassung: Bilirubin 0,99 mg%, SGOT 10 U/l, SGPT 31 U/l, CPK 5 U/l, LDH 182 U/l, HBDH 126 U/l, alkalische Phosphatase 197 U/l.

Anamnestisch gab der Patient bei der jetzigen Untersuchung post operationem folgende Symptome an: Stuhlverstopfung, Gelenkschmerzen, Hautjucken, heller Stuhl, Gelbfärbung der Haut und Skleren.
Bei der jetzigen Untersuchung war der Patient wieder HB_s-Antigen-negativ, HB_s-Antikörper konnten nachgewiesen werden.
Die Transaminasen lagen mit 7 U/l im Normbereich.

Zweiter Fall:

Es handelt sich um einen 48-jährigen Patienten mit der Blutgruppe A_1 rh negativ, der wegen eines Aortenvitiums am 29.10.1975 unter extracorporaler Zirkulation operiert werden mußte. Im Laufe seiner Behandlung wurden ihm ca. 6000 ml Vollblut, ca. 1500 ml Erythrocytenkonzentrat und ca. 3000 ml Frischplasma transfundiert, wobei sich wiederum eine HB_sAG-positive Vollblutkonserve befand, welche ohne rechtzeitige Laborkontrolle aus lebensbedrohender Indikation gegeben werden mußte. Der vor der Operation HB_sAG-negative Patient war bei einer Kontrolle am 5.12.1975,37 Tage postoperativ, HB_sAG-positiv.

Während seines Aufenthaltes im Rehabilitationszentrum wurde eine HB_sAG-positive Hepatitis diagnostiziert.
Anamnestisch gibt der Patient bei der jetzigen Untersuchung post operationem nur bierbraunen Urin an. Weitere Angaben zum Krankheitsverlauf lagen nicht vor.

Auch dieser Patient war zum jetzigen Zeitpunkt Antigen-negativ und hatte HB_s-Antikörper.
Die Transaminasen lagen mit 5 U/l im Normbereich.

Dritter Fall:

Beim dritten Patienten handelt es sich um einen 52-jährigen Mann der Blutgruppe O Rh positiv mit einer Mitralstenose vom klinischen Schweregrad III.

Am 2.2.1976 fand ein Mitralklappenersatz in Form einer Bjork-Shiley-Klappe der Größe 29 unter Einsatz der extracorporalen Zirkulation mit Transfusion von ca. 3000 ml Vollblut statt.

Bei der präoperativen Untersuchung wurde eine um zwei Querfinger vergrößerte Leber getastet sowie ein HB_sAG-positiver und anti-HB_s-negativer Befund erhoben.
Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, und der Patient wurde in das Rehabilitationszentrum entlassen. Dort stiegen in den letzten 14 Tagen vor der Entlassung die Transaminasen leicht an, und es wurde die Ausbildung einer Serumhepatitis vermutet. Transaminasen bei Entlassung: SGOT 84 U/l, SGPT 88 U/l, LDH 260 U/l, Bilir. 0,7 mg%. HB_sAG wurde nicht bestimmt.

75 Tage postoperativ wurde der Patient dann in einem Krankenhaus wegen einer Hepatitis behandelt. Auch dort wurde das HB_sAG nicht bestimmt.

Anamnestisch gab der Patient bei der jetzigen Untersuchung Stuhlverstopfung, Hautjucken und Schmerzen im rechten Oberbauch post operationem an.

Der Mann ist jetzt wieder HB_sAG und anti-HB_s-negativ, die GPT lag mit 5 U/l im Normbereich.

Vierter Fall:

Der vierte Hepatitisfall ist eine 56-jährige Patientin der Blutgruppe A Rh positiv, die wegen einer idiopathischen hypertrophen subaortalen Stenose (IHSS) am 7.5.1976 unter Einsatz der extracorporalen Zirkulation operiert wurde. Die Therapie bestand in einer subvalvulären Myektomie. Es wurden ca. 5000 ml Vollblut transfundiert. Präoperativ konnte am 20.4.1976 kein HB_sAG nachgewiesen werden, anti-HB_s wurde nicht bestimmt. Am 7. postoperativen Tag stellte sich ein leichter Sklerenikterus ein, wobei jedoch wiederum kein HB_sAG nachgewiesen werden konnte, die Suche auf anti-HB_s verlief positiv. Die Leberwerte ergaben folgendes Bild: GOT 21 U/l, GPT 56 U/l, LDH 316 U/l, Bilirubin gesamt 1,25, direktes Bilirubin 0,5%. Sechs Tage später: GOT 11 U/l, GPT 26 U/l, LDH 187, Bilirubin gesamt 0,6 mg%. Weitere 11 Tage später: GOT 6 U/l, GPT 12 U/l, LDH 187 U/l, Bilirubin gesamt 0,5 mg%.

Da keine weiteren Zeichen für eine Hepatitis gegeben waren, konnte die Patientin am 1.6.1976 nach Hause entlassen werden.

Nach 196 Tagen post operationem wurde die Patientin 5 Wochen lang wegen einer Hepatitis stationär behandelt. Dabei wurden folgende Leberwerte erhoben: GOT 825 U/l, GPT 1628 U/l. HB_sAG konnte auch dort nicht nachgewiesen werden.

Anamnestisch gab die Patientin bei der jetzigen Untersuchung braunen Urin, hellen, fetten glänzenden Stuhl, Gelbfärbung der Haut und Skleren, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung und Hautjucken an.

Die Patientin ist wiederum HB_sAG negativ und anti-HB_s positiv.
Die Transaminasen lagen mit 5 U/l im Normbereich.

Fünfter Fall:

Der fünfte Hepatitisfall ist eine 43-jährige Patientin der Blutgruppe A_1 Rh positiv, welcher am 2.6.1976 wegen eines kombinierten Mitralvitiums mit vorwiegendem Stenoseanteil eine Bjork-Shiley-Kippscheibenprothese unter extracorporaler Zirkulation implantiert wurde. Im Jahre 1963 war mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine eine Mitralklappenkommissurotomie vorgenommen worden.
Bei der präoperativen Untersuchung wurde eine um 2 Querfinger vergrößerte Leber palpiert, die Suche auf HB_sAG und anti-HB_s verlief wie auch 20 Tage nach der Operation negativ.
Im Laufe ihres stationären Aufenthaltes bekam die Patientin ca. 6500 ml Vollblut, ca. 1000 ml Frischplasma und 2 Abfüllungen PPSB transfundiert.
Nach komplikationslosem Verlauf kam die Patientin ins Rehabilitationszentrum, von wo aus sie 59 Tage nach der Operation wegen Verdacht auf eine HB_sAG-negative Hepatitis in ein anderes Krankenhaus verlegt wurde. Ein Ikterus bestand bei dortiger Aufnahme nicht, die Leber war um 2 Querfinger vergrößert. Laborwerte bei Aufnahme: SGPT 770 U/l, SGOT 335 U/l, LDH 615 U/l, gamma-GT 171 U/l, alkalische Phosphatase 290 U/l. Alle übrigen Werte lagen im Normbereich.
Nach Normalisierung der leberspezifischen Parameter konnte die Patientin nach 18 Tagen entlassen werden.

Anamnestisch gab sie bei der jetzigen Untersuchung postoperativ Übelkeit, Stuhlverstopfung, Gelenkschmerzen, Hautjucken, Schmerzen im rechten Oberbauch und präoperativ eine nicht näher bezeichnete Lebererkrankung an. HB_sAG und anti-HB_s waren auch jetzt negativ, die GPT war mit 10 U/l nicht pathologisch erhöht.

Sechster Fall:

Der sechste Fall ist eine 59-jährige Patientin mit der Blutgruppe B Rh positiv, die am 21.9.1976 unter extracorporaler Zirkulation durch eine offene Kommissurotomie zur Beseitigung einer Mitralstenose vom Schweregrad II-III behandelt wurde. Die Patientin erhielt ca. 4000 ml Vollblut.
Präoperativ konnte eine um 3 Querfinger vergrößerte Leber getastet werden, die Bestimmungen auf HB_sAG und anti-HB_s verliefen wie auch nach der Operation negativ. Auch im Rehabilitationszentrum gab es keinen Hinweis auf eine Hepatitis.

122 Tage post operationem wurde im Februar 1977 vom Hausarzt eine Hepatitis diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt gab es folgende Laborwerte: GOT 155 U/l, GPT 202 U/l, Bilirubin gesamt 2,8 mg%. Zwei Wochen später waren diese Parameter wieder normal.

Zum jetzigen Zeitpunkt gab die Patientin anamnestisch 4 Monate postoperativ Übelkeit, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung, Gelenkschmerzen, Hautjucken, Schmerzen im rechten Oberbauch, braunen Urin, Fettstuhl, Ikterus, belegte Zunge und Mundgeruch an. HB_sAG und anti-HB_s konnten wiederum nicht nachgewiesen werden.
Die Transaminasenaktivitäten lagen mit 7 U/l jetzt im Normbereich.

Siebter Fall:

Beim siebten Fall handelt es sich um eine 45-jährige Patientin der Blutgruppe O Rh positiv, bei der am 12.3.1975 wegen einer Mitralstenose III. Grades nach vergeblicher digitaler Kommissurotomie ein Mitralklappenersatz in Form einer Starr-Edwards-Prothese unter extracorporaler Zirkulation vorgenommen worden war. Die Patientin bekam ca. 2500 ml Vollblut, ca. 1000 ml Erythrocytenkonzentrat und ca. 2000 ml Frischplasma.
Präoperativ sowie postoperativ konnten HB_sAG und anti-HB_s nicht nachgewiesen werden. Die Verdachtsdiagnose einer akuten Serumhepatitis wurde 15 Tage nach der Operation aufgrund eines Ikterus und folgender Laborwerte gestellt: GOT 670 U/l, GPT 620 U/l, alkalische Phosphotase 408 U/l, LDH 600 U/l, Bilirubin gesamt 5,8 mg%, Bilirubin direkt 4,32 mg%.
Die BSG der Patientin war während des gesamten stationären Aufenthaltes stark erhöht.
Aus dem Rehabilitationszentrum lagen keine Ergebnisse vor.
Anamnestisch macht die Patientin keine Angaben.
HB_sAG und anti-HB_s konnten jetzt wieder nicht nachgewiesen werden, die GPT war mit 10 U/l nicht pathologisch erhöht.

DISKUSSION

Als beweisend für das Vorliegen einer Serumhepatitis gilt der erstmalige Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HB_sAG) im Serum eines an Hepatitis Erkrankten bei gleichzeitigem Transaminasenanstieg. Ob eine Hepatitis B ohne Antigenämie vorkommt, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Von 333 der 425 untersuchten Patienten, die in Zusammenhang mit Herzoperationen unter extracorporaler Zirkulation Fremdblut bzw. Fremdblutbestandteile erhalten hatten, wurde von 7 Patienten bzw. Hausärzten (2,1%) eine Hepatitis angegeben.

Davon wurden 2 Patienten (0,6%) durch HB_sAG positives Blut infiziert, welches aus vitaler Indikation ohne vorhergehende Laborkontrolle gegeben werden mußte. Die daraus entstandenen Hepatitis-B-Fälle müssen als zum jetzigen Zeitpunkt vermeidbar betrachtet werden, da 1975, im Jahr dieser Transfusionen, die Spenderkontrolle wegen erst kurzfristiger Anwendung des RIA noch nicht das jetzige Niveau erreicht hatte. Auch unterliegen die Dauerspender heute einer noch genaueren Überwachung.

Beim dritten Patienten wurde schon präoperativ ein HB_sAG positiver Befund erhoben, woraus geschlossen werden kann, daß die postoperativ aufgetretene Hepatitis B sich schon vor den Transfusionen in der klinisch nicht erfaßbaren Inkubationsphase mit Antigenämie befunden hatte. Damit ist ein Zusammenhang mit den Blutübertragungen unwahrscheinlich.

Bei zwei weiteren Patienten (0,6%) trat die Erkrankung 122 bzw. 196 Tage nach den Operationen auf. wobei zu keinem Zeitpunkt das HB_sAG nachgewiesen werden konnte. Da die Inkubationsphase der Serumhepatitis B aber ca. 40 - 110 Tage beträgt (55), muß auch mit Blick auf den negativen Antigenbefund diese Hepatitisform verneint, Non-B-Hepatitiden angenommen und Zusammenhänge mit den Transfusionen ebenfalls als unwahrscheinlich angesehen werden.

Bei den restlichen 2 Patienten (0,6%) konnte zu keinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung das Hepatitis-B-Oberflächenantigen nachgewiesen werden. Auch wurde kein anti-HB_s gebildet. Diese Befunde sprechen wiederum für Non-B-Hepatitisfälle, worauf speziell beim 7. Patienten die sehr kurze Zeitspanne von nur 15 postoperativen Tagen bis zum Auftreten eines Ikterus hinweist. Ein Kausalzusammenhang zur Verabreichung von PPSB (Poolpräparat) ist beim 5. Patienten hierbei nicht auszuschließen.

Bei 4 Patienten (1,2%) trat somit eine Non-B-Hepatitis auf, wobei bei zwei Erkrankten ein Zusammenhang mit den Transfusionen möglich, bei zwei unwahrscheinlich ist. Die posttransfusionelle A-Hepatitis spielt jedoch nach DIENSTAG (56) und KUWERT (57) eine zu vernachlässigende Rolle, weshalb diese 4 Erkrankungen als Non-A/Non-B-Hepatitis angesehen werden müssen. Interessant erscheint die Gruppe der Patienten mit der Serumkonversion der Antikörper gegen das Oberflächenantigen. Mindestens 6,3% aller Patienten haben erst nach Entlassung aus der chirurgischen Klinik Antikörper gebildet, ohne daß Hinweise auf eine Hepatitis gegeben waren. Zu diskutieren ist hier die Immunisierung durch HB_sAG-positives Albumin, welches nach neuesten Untersuchungen (58) häufig nicht frei von HB_sAG ist. Da aber auch alle diese Patienten sich in einem Rehabilitationszentrum befunden haben, ist nicht auszuschließen, daß dort der Kontakt mit dem Antigen stattgefunden hat, ohne welchem es nicht zur Bildung von Antikörpern kommen kann. Derzeit ist es üblich, Patienten unterschiedlicher Herzzentren mit unterschiedlicher Hepatitisrate in gemeinsamen Rehabilitationszentren zusammenzufassen. Unter diesen Umständen ist es verständlich, daß Serumkonversionen vorkommen, wobei diskutiert werden muß, warum es nicht zum Auftreten einer akuten Serumhepatitis-B kam.

Wie läßt sich nun diese sehr geringe Hepatitis-B-Rate von nur 0,6% im Vergleich zu mindestens 3 - 15% bei anderen Untersuchungen erklären?

Im Gegensatz zu anderen Blutspendediensten werden bei uns nur Konserven kontrollierter Dauerblutspender verwendet, welche aus gesicherten sozialen Verhältnissen stammen. Bei jeder Erstspende werden folgende Untersuchungen ausgeführt: Ärztliche Untersuchung mit Palpation der Leber, RR, Röntgen Thorax, Hb, Ery, Leukos, BSG, VDRL, TPHA, GPT, HB_sAG und anti-HB_s im RIA. Bei jeder weiteren Spende werden alle diese Parameter bis auf die ärztliche Untersuchung und die Messung des Blutdrucks wieder kontrolliert, der Thorax wird in regelmäßigen Abständen geröntgt. Bei pathologischem Ausfall dieser Werte wird die Konserve verworfen und der Spender zu einer Kontrolluntersuchung einbestellt. Erst nach vollständiger Remission dieser Parameter darf er wieder Blut spenden.
Kann trotz dieser Kontrollen ein Spender in Zusammenhang mit einer Hepatitis gebracht werden, wird seine Karteikarte gekennzeichnet. Bei nochmaliger Verwicklung in einen Hepatitisfall wird er von weiteren Spenden ausgeschlossen.

Auch die sozialen Verhältnisse der Blutspender spielen bei der Übertragung der Serumhepatitis eine entscheidende Rolle (59). Da im Gegensatz zu anderen Blutspendediensten im hiesigen Institut nur Dauerblutspender aus geordneten sozialen Verhältnissen zur Blutspende genommen werden, wird auch durch diese Maßnahme das Hepatitisrisiko gesenkt.
Hinzu kommt die grundsätzliche Vermeidung der Verabreichung von Poolpräparaten, zu denen insbesondere das in anderen Kliniken bei bestimmten Gerinnungsstörungen applizierte PPSB gehört. In Poolpräparaten, die aus dem Blut vieler verschiedener Spender hergestellt werden, ist das Auftreten von unter anderem HB_sAG wahrscheinlicher als in single donor-Präparaten (60). Unseren HIM-Patienten wird in der Regel nur tagesfrisches Vollblut transfundiert. Dadurch kann die Gefahr der Änderung des Gerinnungspotentials vermindert werden (61) und es sind deshalb weniger Koagulopathien zu therapieren. Müssen dennoch Gerinnungsfaktoren substituiert werden, kommen nur HB_sAG-negative single donor-Präparate oder Frischplasma aus unserem Institut zur Verwendung.

Einen wesentlichen Anteil an der Senkung der Hepatitis-B-Rate hat besonders der sehr empfindliche Radioimmunoassay (RIA) zur Diagnose des HB_sAG, mit dem noch geringe Mengen Antigenkonzentration nachgewiesen werden können (62).

Testverfahren	HB_sAG-Konzentration ug/ml
Immunodiffusion	3,0
Überwanderungs-elektrophorese	1,5
Hepanosticon	0,093
Auscell	0,023
Ausria II	0,0015

Wie wird die zukünftige Entwicklung zur Hepatitis-B-Prophylaxe aussehen? Nach neuesten Untersuchungen (6) hat sich gezeigt, daß nach Verabreichung von Blutkonserven, die mit Hilfe des RIA als negativ in Bezug auf das HB_sAG ausgewiesen worden waren, Serumhepatitis-B-Fälle auftreten können.

Dies kann auf die sogenannten low level-carriers zurückgeführt werden, bei welchen HB_sAG in Mengen vorhanden zu sein scheint, welche auch durch den RIA nicht erfaßt werden können (6, 60). Diese Erfahrung konnte bei uns jedoch nicht gemacht werden.
Von HOOFNAGLE et al. (6) konnte gezeigt werden, daß bei positivem anti-HB_c-Befund (Antikörper gegen den Kern der DANE-Partikel) noch vor Auftreten des anti-HB_s bei im RIA negativem HB_sAG Blut als potentiell Hepatitis-B-infektiös zu betrachten ist. Hierüber sowie über die passive bzw. aktive Immunisierung gegen den Hepatitis-B-Erreger wird zur Zeit lebhaft diskutiert.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 333 nachuntersuchten Patienten, die 1975 und 1976 mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden und in diesem Zusammenhang Blutmassentransfusionen bekamen, wurden im untersuchten Zeitraum bei 7 Patienten (2,1%) Hepatitiden beobachtet.
Es konnte gezeigt werden, daß nur bei 2 von ihnen (0,6%) eine Serumhepatitis-B vorlag, welche durch HB_sAG positives Blut verursacht wrude, das aus vitaler Indikation ohne rechtzeitige Kontrolle gegeben werden mußte.

Diese schon sehr niedrige Erkrankungsrate muß jedoch zum heutigen Zeitpunkt als potentiell vermeidbar betrachtet werden, da 1975, zum Zeitpunkt dieser Transfusionen, die Spenderkontrolle wegen erst kurzfristiger Anwendung des Radioimmunoassays noch nicht das jetzige hohe Niveau erreicht hatte.
Bei 2 Patienten ist eine Non-B-Hepatitis verursacht durch die Transfusionen nicht sicher auszuschließen, wobei bei einem Patienten der Zusammenhang zur PPSB-Gabe nicht übersehen werden sollte. Bei den restlichen drei Hepatitiden muß ein ursächlicher Zusammenhang zu den Transfusionen aufgrund der dargelegten Parameter verneint werden.
Voraussetzung für ein solches Ergebnis war die ausschließliche Deckung des Bedarfs an Blut bzw. Blutbestandteilen durch genau klinisch und laborchemisch kontrollierte Dauerspender, die Verabreichung von Frischblut und nicht zuletzt die Anwendung des Radioimmunoassays zur Erfassung des HB_sAG.
Dieses Ergebnis stimmt somit mit der Mitteilung von A.M. PRINCE vom 22.10.1977 überein:"Die neuen Screeningmethoden sind also äußerst wirksam und eliminieren die posttransfusionelle Hepatitis-B nahezu vollständig." (63).

ABB. 1

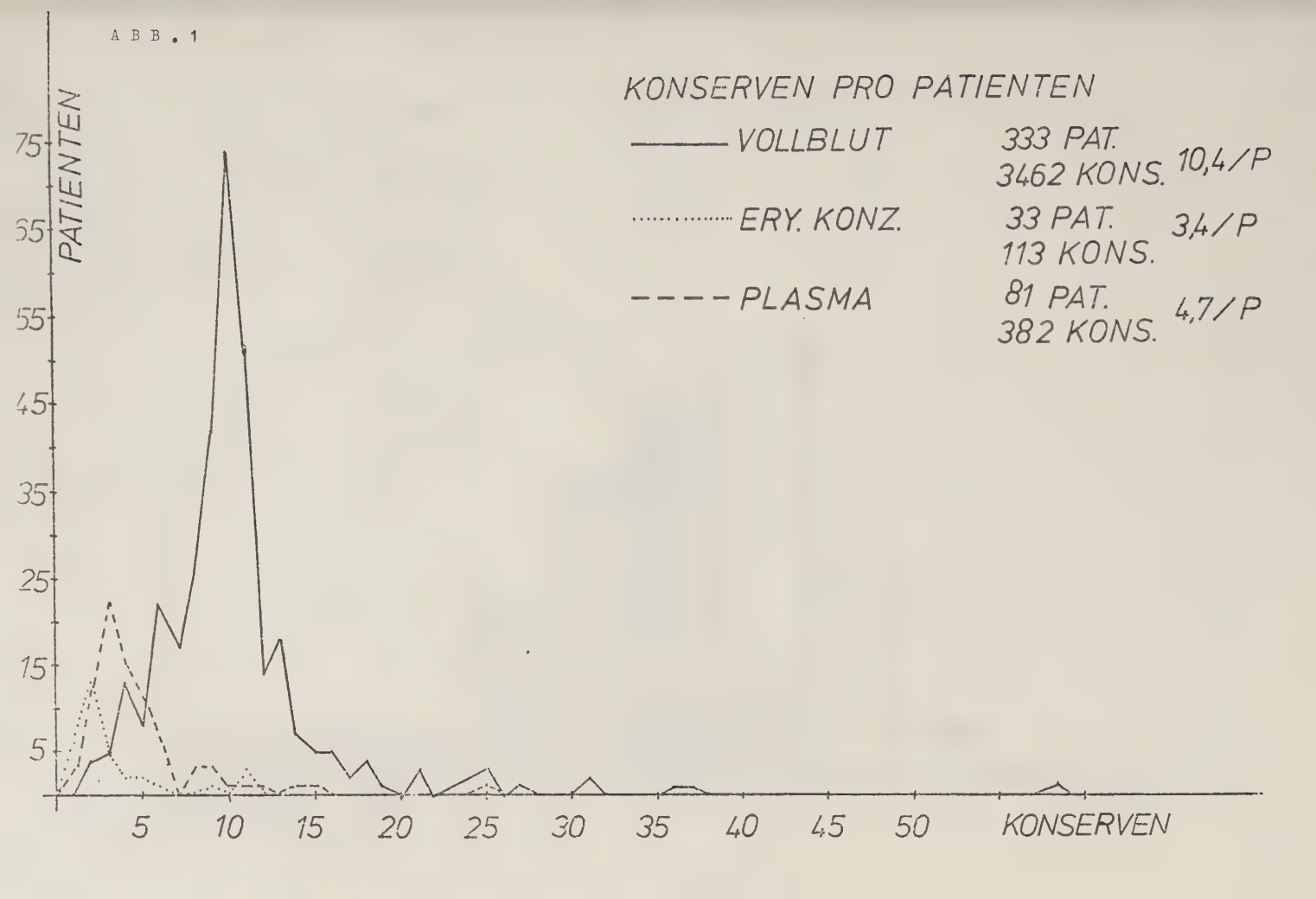
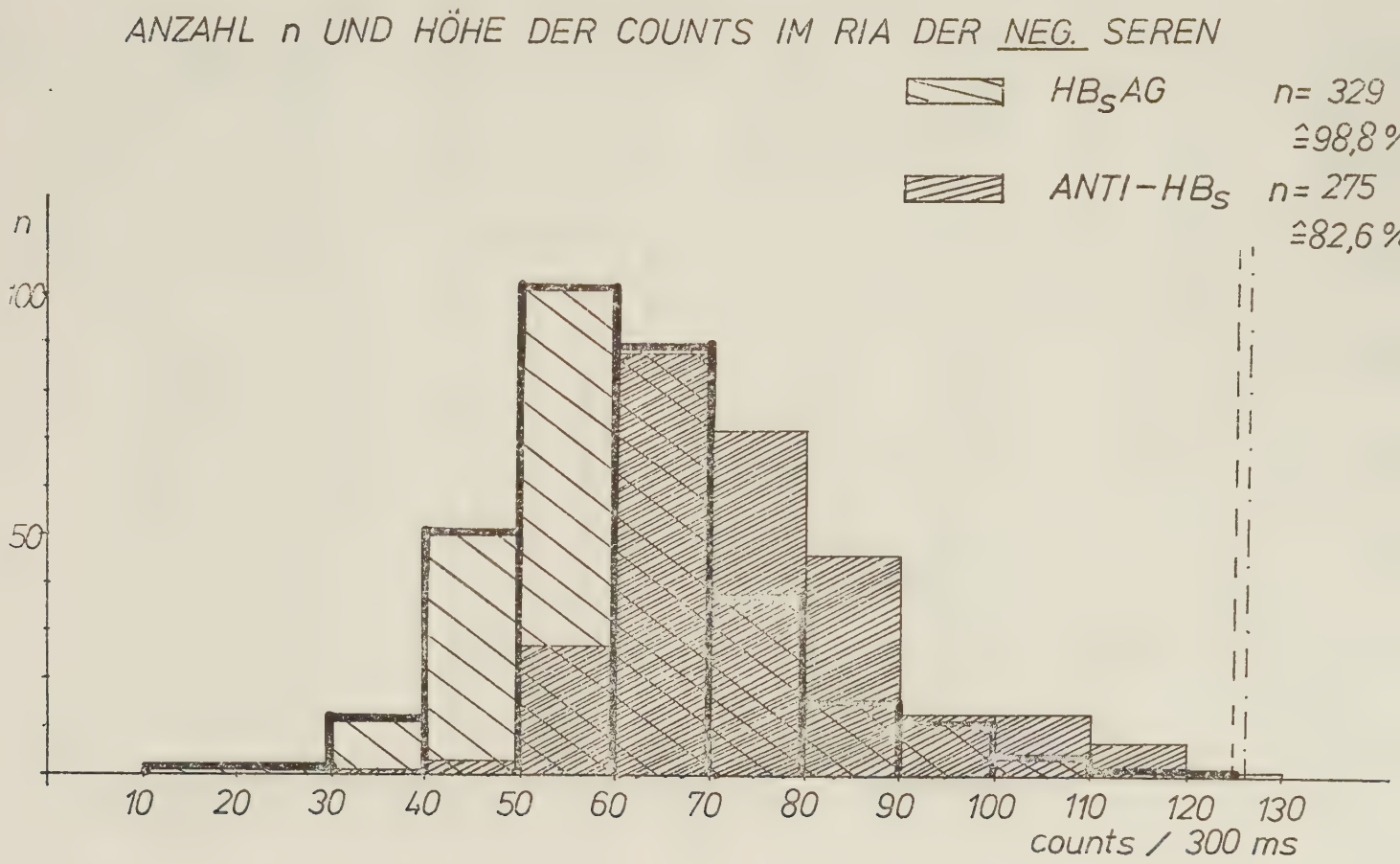

KONSERVEN PRO PATIENTEN
VOLLBLUT
333 PAT.
3462 KONS.
10,4/P
ERY. KONZ.
33 PAT.
113 KONS.
3,4/P
PLASMA
81 PAT.
382 KONS.
4,7/P
PATIENTEN
75
65
55
45
35
25
15
5
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
KONSERVEN

ABB. 4


ANZAHL n UND HÖHE DER COUNTS IM RIA DER NEG. SEREN
HBsAG n= 329
≙98,8 %
ANTI-HBs n= 275
≙82,6 %
n
100
50
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130
counts / 300 ms

Tabelle

Pat.Nr.	HB_sAG (1)	HB_sAG (2)	HB_sAG (3)	HB_sAG (4)	anti-HB_s (1)	anti-HB_s (2)	anti-HB_s (4)	GOT U/l	V.Blut	Plas.	Eryk.	PPSB
									Konserven			
1	-	+	+	-	-	-	+	7	10	3		-
2	-	+	+	-			+	5	12	6	5	-
3	+		+	-	-	-	-	5	6			-
4	-	-	-	-		+	+	5	11			-
5	-	-	-	-	-	-	-	10	13	2		+
6	-	-	-	-	-	-	-	7	9			-
7	-	-	-	-	-	-	-	10	4		2	-

(1) präoperativ
(2) postoperativ
(3) in der ikterischen Phase
(4) bei dieser Untersuchung

LITERATURANGABE

(1) CARBONE,J.V., BRANDBORG,L.L., HAMILTON,G.B.

Gastrointestinaltrakt und Leber in Diagnose und Therapie in der Praxis
4. Auflage, S. 431-448
Springer-Verlag,Berlin Heidelberg New York

1976

(2) ALMEIDA,J.D., WATERSON,A.P.

Immune complexes in hepatitis
Lancet 2: 983-6

1970

(3) MEYER ZUM BÜSCHENFELDE,K.H., ARNOLD,W.:
Klinische Bedeutung des Hepatitis-B-Antigens
Immun Infekt 3: 188-198

1975

(4) MÜLLER,R.:

Natur, Eigenschaft, Vorkommen und Nachweis des Hepatitis-B-Antigens
Immun Infekt 3: 149-158

1975

(5) PRINCE,A.M.:

An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis
Proc nat acad sci USA 60ß 814-821
1968

(6) HOOFNAGLE, J.H. et al.:

Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen
The New England Journal of Medicine

1978

(7) TICHY, R.F.:

Untersuchung über humurale Einflüsse beim Nachweis des Hepatitis-B_s-Antigens mittels Radioimmunoassay
AUSRIA I-125
Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg

März 1977

(8) WALSH, J., YALOW, R., BERSON, S.:

Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques
J. Infekt. Dis. 121:550

1970

(9) LANGE, W., KÖHLER, H., APODACA, J.:

Der Radioimmunoassay in der soliden Phase zum Nachweis von Hepatitis-B-Antigen bei Blutspendern und Hepatitis-Patienten
Zentralbl. Bakt. Orig. A226,
S. 443-454

1974

(10) PRINCE, A.M., BROTMAN, B., JASS, D., IKRAM, H.:

Specifity of the direct solid-phase radioimmunoassay for detection of hepatitis-B-antigen
The Lancet: 1346

1973

(11) ABBOTT LABORATORIES NORTH CHICAGO:

Informationen zum AUSRIA II 125 und AUSAB

(12) SCHNORRENBERGER, C., KIANG CHING LIEN:

Klassische Akupunktur Chinas
Ling Kü King S. 469
Hippokrates-Verlag

(13) MONRO, D.:

An account of diseases which were most frequent in British military hospitals in Germany from January 1761 to the return of the troope in England in March 1763. London, Millar and Cadell

1764

(14) GUTZEIT, K.:

Die Hepatitis epidemica
Münch. Med. Wochenschr. 92:1161 und 1295

1950

(15) FLINDT, N.:

Bibl. Laeger 7, 420

1890

(16) MARTIN, C.J.:

Concerning the pathology and aetiology of the infectious common at the Dardanelles, 1915
J. Army Med. Corps 30,102

1920

(17) MC DONALD, S.:

Acute yellow atrohpy
Edin. Med. J. 15,208

1918

(18) LURMAN:

Eine Icterusepidemie
Berlin. Klin. Wochenschr. 22,20

1885

(19) MURRAY, D.H.:

Acriflavine, its use, by intravenous injection, in treatment
J. Army Med. Corps 54,19

1930

(20) RUGE, H.:

Die Zusammenhänge zwischen Syphilis, Salvarsan und der sog. Katarrhalischen Gelbsucht aufgrund von 2500 in der Marine von 1919-1929 beobachteten Fällen
Dermat. Wochenschr. 94,278

1932

(21) SOFFER, L.J.:

Postarsphenamine jaundice
Am. J. Syph. Go. Vener. Dis. 23,309

1937

(22) BIGGER, J.W.:

Jaundice in syphilitics under treatment
Lancet 1,457

1943

(23) FLAUM, A., MALMROS, H., PERSSON, E.:

Eine mosocomiale Ikterus Epidemic.
Acta. Med. Scand. Suppl. 16,544

1926

(24) DROLLER, H.:

An outbreak of hepatitis in a diabetic clinic
Brit. Med. J. 1,623

1945

(25) HARTFALL, S.J., GARLAND, H.G., GOLDIE, W.:

Goldtreatment of arthritis, review of 900 cases
Lancet 2,784

1937

(26) MAC CALLUM, F.O.:

Jaundice in syphilitics
Brit. j. vener. Dis. 19,63

1943

(27) MAC NALTY, A.S.:

Acute infectious jaundice and administration of measles serum
Rep. Chief. Med. Off. Minst. Health, London, HMSO

1938

PROPERT, S.A.:

Hepatitis after prophylactic serum
Brit. Med. J. 2,677

1938

(28) MORGAN, H.V., WILLIAMSON, D.A.J.:

Jaundice following administration of human blood products
Brit. Med. J. 1,750

1943

(29) BEESON, P.B.:

Jaundice occuring one to four months after transfusion of blood or plasma
JAMA 121,1332

1943

(30) BEESON, P.B., CHESNEY, G., MC FARLAN, A.M.:

Hepatitis following injection of mumps convalescent plasma
Lancet 1,814

1943

(31) VOEGHT, H.:

Zur Ätiologie der Hepatitis epidemica
Münch. Med. Wochensch. 89,76

1943

(32) CAMERON, J.D.S.:

Infective hepatitis
Quart. J. Med. NS. 12,139

1943

(33) KRUGMAN, S., GILES, J.P., HAMMOND, J.:

Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological types of infection
JAMA 200,365

1967

Viral hepatitis type B (MS-2 strain). Studies on active immunisation
JAMA 237,41

1971

(34) STOKES, J. et al.:

The carrier state in viral hepatitis
JAMA 154,1059

1954

(35) NEEFE, J.R. et al.:

Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients.
JAMA 154,1066

1954

(36) MURRAY, R. et al.:

Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients II
JAMA 154,1072

1954

(37) ZUCKERMAN, A.J., TAYLOR, P.E.:

Persistence of the SH-Australia antigen for many years
Nature 223,81

1969

(38) ESSEN, K.W., LEMBKE, A.:

Kann der Erreger der Hepatitis epidemica als identifiziert gelten?
Klin. Wochenschr. 27,749

1949

(39) HENLE, W. et al.:

A skin test for infectious hepatitis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73,603

1950

(40) RIGHTSEL, W.A. et al.:

Status report on tissue-culture cultivated hepatitis virus. I. Virology laboratory studies.
JAMA 177,678

1961

(41) DAVIS, E.V.:

Isolation of viruses from children with infectious hepatitis
Science 133,2059

1961

(42) HATCH, M.H., SIEM, R.A.:

Viruses isolated from children with infectious hepatitis
Am. J. Epid. 84,495

1966

(43) BLUMBERG, B.S. et al.:

A new antigen in leukemia sera
JAMA 191,541

1965

(44) DEINHARDT, F.:

Recent advances in Hepatitis A
International Virology IV
Abstracts of the Fourth International Congress for Virology held at
The Hague
August 30 - September 6, 1978

(45) BLUMBERG, B.S. et al.:

A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis
Ann. Int. Med. 66,924

1967

(46) BLUMBERG, B.S.:

Australia antigen, hepatitis and leukemia
Tokyo J. Med. Sci. 71,1

1968

(47) HARRIS, W.W. et al.:

Unusual particles in human plasma from leukemia and lymphosarkoma
Nat. Cancer Inst. Monogr. 21,389

1966

(48) ALMEIDA, J.D. et al.:

A new antigen-antibody system in Australia antigen-positive hepatitis
Lancet 2,1225

1971

(49) MAGNIUS, L.O., ESPMARK, A.:

New specifities in Australia antigen-positive sera distinct from the LE BOUVIER determinants
J. IMMUNOL. 109,1017

1972

(50) FEINSTONE, S.M. et al.:

Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B
Nem Engl. J. Med. 292,767

1975

(51) ALTER, H.J. et al.:

The emerging pattern of posttransfusion hepatitis
Am. J. Med. Sci. 270,329

1975

(52) PRINCE, A.M. et al.:

Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus
Lancet 2,241

1974

(53) STUTE, R.:

Untersuchung zur Bestimmung des Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens (HB_sAG) im Radioimmunoassay
Dissertation, Universität Düsseldorf

1976

(54) GINSBERG, A., CONRAD, M., BANCROFT, W., LING, C. AND OVERBY, L.:

Antibody to Australia Antigen: Detection with a simple radioimmune assay, incidence in military populations and role in the prevention of Hepatitis B with gamma globulin
J. Lab. Clin. Med. 82(2),317

1973

(55) KRUGMAN, S.:

Viral hepatitis: New clinical, epidemiological and immunological concepts
California Med. 113, 57-59

1970

(56) DIENSTAG, J.L., PURCELL, R.H.:

Viral hepatitis, type A: etiology and epidemiology
Richard B. Capps Symposium on Perspectives in Viral Hepatitis

at Chicago, March 18, 1976

(57) KUWERT, E.:

Einführung in die Gastvorlesung von A.M. PRINCE am Klinikum Essen

22.10.1977

(58) STUTE, R.:

Persönliche Mitteilungen

1978

(59) PRINCE, A.M.:

Posttransfusion hepatitis: etiologie and prevention
Transfusion and Immunology

1975

(60) OHLMEIER, H., DAHMEN, E., HOPPE, I.:

Hepatitisrisiko von humanen Gerinnungspräparaten aus gepoolten Plasmen
DMW 103,43 s.: 1700-1703

1978

(61) FOITZIK, H., LAWIN, P.:

Die erhöhte Blutungsneigung
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie
Springer-Verlag

1972

(62) LANGE, W., KÖHLER, H., APODACA, J.:

Der Ausab-Test, ein Radioimmunassay in der soliden Phase zum Nachweis von Antikörpern gegen Hepatitis B (Surface)-Antigen (Anti HB_sAG)
Zentralbl. Bakt. Orig. A 229
S.: 423-428

1974

(63) PRINCE, A.M.:

Gastvorlesung: Prevention of viral hepatitis
Klinikum Essen

22.10.1977

(64) DANE, D.H., CAMERON, C.H.:

Viruslike particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis
Lancet I, 695

1970

(65) STEVENS, C.E., SZMUNESS, W., HARLEY, E.J.:

Non-A non-B Hepatitis in dialysis patients and staff
International Virology IV
Abstracts of the Fourth International Congress for Virology
held at The Hague

August 30 - September 6, 1978

(66) SAIDI, S., MEHRABI, S.:

Hepatitis B antigen and antibody in laboratory personnel
International Virology IV
Abstracts of the Fourth International Congress for Virology
held at The Hague

August 30 - September 6, 1978

(67) DUERMEYER, W., v.d. VEEN, J.:

Enzyme-immunoassay for hepatitis A antigen and antibody
International Virology IV
Abstracts for the Fourth International Congress for Virology
held at The Hague

August 30 - September 6, 1978

(68) TRANSFUSION-TRANSMITTED VIRUSES STUDY GROUP:

Transmission of non-A non-B hepatitis to chimpanzees
International Virology IV
Abstracts for the Fourth International Congress for Virology
held at The Hague

August 30 - September 6, 1978

(69) MATTHIAS, R.:

Nachuntersuchung von Patienten mit akuter Virushepatitis B
Dissertation, FU Berlin

1975

(70) WENZEL, H.:

Der Verlauf der Hepatitis in Beziehung zum Australia-Antigen
Dissertation, TU München

1976

(71) ARNDT, H.J. et al.:

Abnahme der Transfusionshepatitis nach Einführung der Transaminasen- und Australia (SH) Antigenbestimmung bei Blutspendern
Dtsch. Med. Wochenschr. 100,207

August 1971

(72) STUTE, R., BRÜSTER, H.:

Über die Korrelation von Antikörpern gegen das Oberflächen- und Kernantigen der Hepatitis B (anti-HB_s und anti-HB_c) bei Blutspendern

(73) GROB, P.J., JOLLER-JEMELKA, H.I., GASSNER, M.:

Australia-Antigen (HBAG) und Hepatitis
Gastroent. Fortbildungsk. Praxis,
vol. 5, pp. 106-118

1975

L E B E N S L A U F

Name	:	Bernd Staudacher
geboren	:	am 4. März 1950 in Dessau als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Staudacher und seiner Ehefrau Margarete, geb. Bringezu
eingeschult	:	1956 Grundschule in Ingolstadt
umgeschult	:	1959 Grundschule in Osnabrück
		1960 Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium Osnabrück
		1961 Comenius-Gymnasium Düsseldorf
		1966 Dr. Halbach-Schule Düsseldorf
Reifeprüfung	:	1970 (Nichtschülerreifeprüfung beim Schulkollegium in Düsseldorf)
Immatrikulation:		zum Wintersemester 1971/72 an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, wo ich im August 1972 die

Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand.

Danach

Immatrikulation: zum Wintersemester 1972/73 an der Universität Düsseldorf

Ärztliche Vorprüfung im März 1975

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im April 1976

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im April 1978

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Mai 1979

Seit 1. Juli 1979 Assistenzarzt in der Anaesthesieabteilung des Dominikus-Krankenhaus Düsseldorf-Heerdt

MEINER FRAU INGEBORG